

COMPOSITION FOR EXTERNAL USE**Publication number:** JP2000143513 (A)**Publication date:** 2000-05-23**Inventor(s):** MANABE EIICHIRO**Applicant(s):** TAISHO PHARMA CO LTD**Classification:**

- international: **A61K45/06; A61K31/00; A61K31/16; A61K31/165; A61K31/40; A61K31/445; A61K31/4453; A61K31/455; A61K36/00; A61K36/18; A61K36/23; A61K36/28; A61K36/53; A61K36/75; A61K36/896; A61K36/899; A61P9/00; A61P9/08; A61P17/00; A61P17/16; A61K45/00; A61K31/00; A61K31/16; A61K31/165; A61K31/40; A61K31/445; A61K31/4453; A61K31/455; A61K36/00; A61K36/18; A61K36/185; A61K36/88; A61P9/00; A61P17/00; (IPC1-7): A61K31/4453; A61K31/16; A61K31/165; A61K31/40; A61K31/455; A61K35/78; A61K45/06; A61P9/08; A61P17/16**

- European:

Application number: JP19980324299 19981116**Priority number(s):** JP19980324299 19981116**Abstract of JP 2000143513 (A)**

PROBLEM TO BE SOLVED: To prepare a composition for external use, capable of improving skin irritation and transdermal absorption, and having high effect on the amelioration of shoulder stiffness, or the like by including eperisone, tolperisone or their salt along with a blood flow-facilitating ingredient. **SOLUTION:** This composition for external use is prepared by including (A) 0.1-5.0 wt.% ingredient selected from eperisone, tolperisone or their salt and (B) 0.001-5.0 wt.% blood flow-facilitating ingredient in a weight ratio (the ingredient A/the ingredient B) of preferably [1/(0.001-1.0)] and more preferably [1/(0.01-1.0)]. The ingredient B is e.g. capsaicine, nonyllic vanillylamide, a nicotinic acid derivative, arnica, clove, angericae radix, camomile, rice, Swertia japonica, dried orange peel, carrot, garlic or the like. The dosage form of a skin preparation for external use is e.g. liquid medicine, cream, ointment, gel, strap, aerosol, or the like.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-143513

(P2000-143513A)

(43) 公開日 平成12年5月23日 (2000.5.23)

(51) Int.Cl.	識別記号	F I	データベース (参考)	
A 6 1 K	31/4453	A 6 1 K 31/445	6 0 1	4 C 0 8 4
A 6 1 P	9/08	31/00	6 0 9 E	4 C 0 8 6
	17/16		6 1 7 J	4 C 0 8 8
A 6 1 K	31/16	31/16		4 C 2 0 6
	31/165	31/165		

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-324299

(22) 出願日 平成10年11月16日 (1998.11.16)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 真鍋 栄一郎

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(74) 代理人 100074114

弁理士 北川 富造

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 外用組成物

(57) 【要約】

【課題】 皮膚刺激を改善し、経皮吸収性を高め、高い
肩こり改善効果を有するエベリゾン、トルペリゾン又は
それらの塩類配合の外用組成物を提供すること。

【解決手段】 (A) エベリゾン、トルペリゾン又はそ
それらの塩類及び (B) 血流促進効果を有する成分を配合
することを特徴とする外用組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (A)成分：エベリゾン、トルペリゾン又はそれらの塩類及び

(B)成分：血流促進効果を有する成分を配合することを特徴とする外用組成物。

【請求項2】 (A)成分がエベリゾン又はその塩類である請求項1に記載の外用組成物。

【請求項3】 (B)成分がカプサイシン、ノニル酸ワニルアミド、ニコチン酸誘導体、アルニカ、チョウジ、トウキ、カミツレ、コメ、センキュウ、センブリ、チンピ、トウヒ、ニンジン、ニンニク、ヨクイニン、イチョウ、トウキンセンカ及びエンメイソウから選ばれる少なくとも1種である請求項1又は2に記載の外用組成物。

【請求項4】 (B)成分がカプサイシン及びノニル酸ワニルアミドの少なくとも1種である請求項3に記載の外用組成物。

【請求項5】 (A)成分の配合量が1重量部に対し、(B)成分の配合量が0.001~1.0重量部である請求項1~4のいずれかに記載の外用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、エベリゾン、トルペリゾン又はそれらの塩類を含有した外用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】エベリゾン又はトルペリゾンは、痙攣麻痺に基づく諸症状の他、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、腰痛症等の疾患による筋緊張状態の改善剤等として知られており、現在これらを含有する製剤は経口により投与されている。また、エベリゾン又はトルペリゾンは、経皮投与することによって特に初回通過効果（初期代謝）及び消化管障害を減弱させる効果が得られることから、経皮投与することも提案されている（特開平1-52716号公報）。

【0003】しかし、エベリゾンの外用施用において、掻痒、発赤、皮膚炎等の皮膚刺激が副作用として生じることが報告されている（瀧江光男ら、薬理と治療、Vol.25、1077(1997)、岩田達男ら、薬理と治療、Vol.25、983(1997)）。更に、有効性を高める目的で薬物の透過性を高めた場合、皮膚刺激が生じる可能性が高まるのが一般的であり、有効性と安全性の両立には未だ問題点が残っている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、皮膚刺激を改善し、経皮吸収性を高め、高い効果を有するエベリゾン、トルペリゾン又はそれらの塩類配合の外用組成物を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の事情

に鑑み鋭意検討の結果、エベリゾン、トルペリゾン又はそれらの塩類配合の外用組成物に血行促進作用を有する成分を配合することによって、その効果を減弱させずに皮膚刺激を軽減できることを見出した。

【0006】本発明は、(A)成分：エベリゾン、トルペリゾン又はそれらの塩類及び(B)成分：血流促進効果を有する成分を配合することを特徴とする外用組成物である。本発明において、血行促進作用を有する成分とはカプサイシン、ノニル酸ワニルアミド、ニコチン酸誘導体（ニコチン酸ベンジルなど）、アルニカ、チョウジ、トウキ、カミツレ、コメ、センキュウ、センブリ、チンピ、トウヒ、ニンジン、ニンニク、ヨクイニン、イチョウ、トウキンセンカ及びエンメイソウから選ばれる少なくとも1種であり、好ましくはカプサイシン及びノニル酸ワニルアミドの少なくとも1種である。

【0007】本発明におけるエベリゾン、トルペリゾン又はそれらの塩類の配合量は、組成物中（エアゾールの場合は原液中）0.1~5.0重量%が好ましく、(B)成分の配合量は0.001~5.0重量%（生薬成分は原生薬換算）が好ましい。

【0008】外用施用の場合、エベリゾン、トルペリゾン又はそれらの塩類の配合量が0.1重量%を下回ると吸収を上げたとしても薬物自体の薬効が期待できない可能性が生じ、5.0重量%を上回ると薬物の有する副作用が生じる可能性があるため施用には適さない。また、(B)成分の配合量が0.001重量%を下回ると本発明の効果が弱まり、5.0重量%を上回ると製剤的なバランスが崩れ相分離等が起こる可能性が生じる。

【0009】更に、本発明はエベリゾン、トルペリゾン又はそれらの塩類と(B)成分を同時に配合し、効果を発現することを特徴とするため、それらの配合比は重要である。すなわち、エベリゾン、トルペリゾン又はそれらの塩類の1重量部に対し、(B)成分の配合比は0.001~1.0重量部が適量であり、より好ましくは0.01~1.0重量部が適量である。(B)成分の配合比が0.001重量部を下回ると本発明の効果が得難くなり、また1.0重量部を上回ると本発明の効果は得られないものの、(B)成分が過剰量であるため、不経済である。

【0010】本発明の効果の得られる剤型としては液剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、貼付剤、エアゾール剤等が挙げられるが、通常外用に使用される剤型であればこの限りではない。

【0011】また、本発明の外用組成物には必要に応じて、低級アルコール、溶解補助剤、界面活性剤、乳化安定剤、ゲル化剤、粘着剤、その他、所望する剤型を得るための通常使用される基剤成分等を配合でき、使用目的によっては血管拡張剤、副腎皮質ホルモン、角質溶解剤、保湿剤、殺菌剤、抗酸化剤、清涼化剤、香料、色素等を本発明の効果が損なわれない範囲で配合できる。

【0012】

【発明の効果】本発明により、経皮吸収性が高められることによってエベリゾン又はトルペリゾンの効果を維持し、しかも皮膚刺激が改善された外用組成物を提供された。本発明の外用組成物は、肩こり、腰痛等の治療のため

*めの経皮投与製剤として有用である。

【0013】

【実施例】次に、実施例及び試験例を示し、本発明を更に具体的に説明する。

実施例 1 (外用液剤)

(成分)	(配合量 W/V %)
塩酸エベリゾン	2.0
トウガラシエキス (原生薬換算)	0.2
アジピン酸ジイソプロピル	5.0
ミリスチン酸イソプロピル	3.0
グリセリン	2.0
ポリオキシエチレンアルキルエーテル	3.0
変性エタノール	45.0
精製水	全 100 ml

上記成分を撚拌し、均一に溶解させ外用液剤を得た。 ※ ※ 【0014】

実施例 2 (外用クリーム剤)

(成分)	(配合量 W %)
塩酸エベリゾン	2.0
トウガラシエキス (原生薬換算)	0.2
中鎖脂肪酸トリグリセリド	20.0
アジピン酸ジイソプロピル	5.0
プロピレングリコール	12.0
ポリオキシエチレンソルビタン	
モノステアレート	6.0
ソルビタンモノステアレート	3.0
グリセリンモノステアレート	8.0
精製水	全 100 g

上記成分について、乳化剤の製法に準じ、外用クリーム剤を製造した。 ★ 【0015】

★30

実施例 3 (ゲル剤)

(成分)	(配合量 W %)
塩酸エベリゾン	2.0
トウガラシエキス (原生薬換算)	0.2
ポリエチレングリコール	
モノステアレート	5.0
アジピン酸ジイソプロピル	3.0
1,3-ブチレンジリコール	8.0
ポリビニルピロリドン	0.5
カルボキシビニルポリマー	1.5
ジイソプロパノールアミン	適量
変性エタノール	30.0
精製水	全 100 g

上記成分について、ゲル剤の製法に準じ、外用ゲル剤を製造した。 ☆ 【0016】

☆

実施例 4 (貼付剤)

(成分)	(配合量 W %)
塩酸エベリゾン	2.0
トウガラシエキス (原生薬換算)	0.2
ポリエチレンソルビタン	

5	
モノオレエート	1.0
プロピレングリコール	5.0
ポリアクリル酸	7.0
ポリアクリル酸ナトリウム	6.0
無水ケイ酸	1.0
酒石酸	0.5
アルミニウムグリシネート	適量
水酸化アルミニウム	適量
精製水	全100g

上記成分について、貼付剤の製法に準じ、外用貼付剤を10*【0017】製造した。

*

実施例5（エアゾール剤）	
（成分）	（配合量W%）
塩酸エベリゾン	1.0
トウガラシエキス（原生葉換算）	0.2
ポリエチレンソルビタン	
トリスチアレート	1.2
アジピン酸ジイソプロピル	2.0
1,3-ブチレングリコール	1.2
エタノール	20.0
精製水	14.2
イソペンタン	10.0
液化石油ガス	3.0
ジメチルエーテル	全100g

上記成分について、エアゾール剤の製法に準じ、外用エアゾール剤を製造した。

*

実施例6（貼付剤）	
（成分）	（配合量W%）
塩酸トルペリゾン	2.0
トウガラシエキス（原生葉換算）	0.2
ポリエチレンソルビタン	
モノオレエート	1.0
プロピレングリコール	5.0
ポリアクリル酸	7.0
ポリアクリル酸ナトリウム	6.0
無水ケイ酸	1.0
酒石酸	0.5
アルミニウムグリシネート	適量
水酸化アルミニウム	適量
精製水	全100g

上記成分について、貼付剤の製法に準じ、外用貼付剤を製造した。

★

実施例7（外用液剤）	
（成分）	（配合量W/V%）
塩酸エベリゾン	2.0
ノニル酸ワニルアミド	0.02
アジピン酸ジイソプロピル	5.0
ミリスチン酸イソプロピル	3.0
グリセリン	2.0
ポリオキシエチレンアルキルエーテル	3.0

7	
変性エタノール	45.0
精製水	全100ml
上記成分を攪拌し、均一に溶解させ外用液剤を得た。*	* * 【0020】
実施例8 (外用液剤)	
(成分)	(配合量W/V%)
塩酸エベリゾン	2.0
ニコチン酸ベンジル	0.1
アジピン酸ジイソプロピル	5.00
ミリスチン酸イソプロピル	3.00
グリセリン	2.00
ポリオキシエチレンアルキルエーテル	3.00
変性エタノール	45.00
精製水	全100ml
上記成分を攪拌し、均一に溶解させ外用液剤を得た。	※ ガラシエキスを除き、精製水で全量調製したもの。
【0021】比較例1 (外用液剤) : 実施例1からトウ※	【0022】
(成分)	(配合量W/V%)
塩酸エベリゾン	2.0
アジピン酸ジイソプロピル	5.0
ミリスチン酸イソプロピル	3.0
グリセリン	2.0
ポリオキシエチレンアルキルエーテル	3.0
変性エタノール	45.0
精製水	全100ml
上記成分について、実施例1に準じて外用液剤を製造した。	★エベリゾン及びトウガラシエキスを除き、精製水で全量調製したもの。
【0023】比較例2 (外用液剤) : 実施例1から塩酸★	【0024】
(成分)	(配合量W/V%)
アジピン酸ジイソプロピル	5.00
ミリスチン酸イソプロピル	3.00
グリセリン	2.00
ポリオキシエチレンアルキルエーテル	3.00
変性エタノール	45.00
精製水	全100ml
上記成分について、実施例1に準じて外用液剤を製造した。	視判定は反応なしを0、かすかな紅斑を1、明らかな紅斑を2とし、スコア化して表した。
【0025】試験例1	【0026】その結果を表1～6に示した。
実施例1及び比較例1～3を各10μlをパッチテスト用絆創膏(ミニサイズ: 鳥居薬品株式会社製、以下パッチ絆)に塗布し、被験者6名に24時間、閉塞貼付した。この際、ブランクとして未塗布のパッチ絆も同様に24時間、閉塞貼付した。24時間後、パッチ絆を剥がし、刺激を目視判定、直後値とした。その後1時間後、3時間後、5時間後、24時間後も同様に判定した。目	【0027】表1～6の結果より、実施例1は塩酸エベリゾンの皮膚刺激を明らかに軽減し、塩酸エベリゾンの配合されていない比較例2及びブランクとはほぼ同等な結果となった。
	【0028】
	【表1】

9
表1 被験者A

検 体	ス コ ア				
	直 後	1時間後	3時間後	5時間後	24時間後
実施例1	1	0	0	0	0
比較例1	1	2	2	2	0
比較例2	1	0	0	0	0
ブランク	0	0	0	0	0

【0029】

* * 【表2】

表2 被験者B

検 体	ス コ ア				
	直 後	1時間後	3時間後	5時間後	24時間後
実施例1	0	0	0	0	0
比較例1	1	2	1	0	0
比較例2	0	0	0	0	0
ブランク	0	0	0	0	0

【0030】

※ ※ 【表3】

表3 被験者C

検 体	ス コ ア				
	直 後	1時間後	3時間後	5時間後	24時間後
実施例1	0	0	1	1	0
比較例1	1	1	2	2	2
比較例2	0	0	2	1	1
ブランク	0	0	0	0	0

【0031】

★ ★ 【表4】

表4 被験者D

検 体	ス コ ア				
	直 後	1時間後	3時間後	5時間後	24時間後
実施例1	0	0	0	0	0
比較例1	1	1	2	0	0
比較例2	0	0	0	0	0
ブランク	0	0	0	0	0

【0032】

☆ ☆ 【表5】

表5 被験者E

検 体	ス コ ア				
	直 後	1時間後	3時間後	5時間後	24時間後
実施例1	0	1	0	0	0
比較例1	1	1	2	2	1
比較例2	0	1	1	0	0
ブランク	0	0	0	0	0

【0033】

【表6】

11
表6 被験者P

検 体	スコア					
	直 後	1時間後	3時間後	5時間後	24時間後	
実施例1	1	0	0	0	0	
比較例1	1	2	1	0	0	
比較例2	1	0	0	0	0	
ブランク	0	0	0	0	0	

【0034】試験例2

実施例1及び比較例1で得られた製剤について、肩こり10を訴える患者10名を対象に有効性アンケート試験を行った。用法・用量としては、1日4回を限度として1日数回、適量を患部に塗擦するように指示した。投与終了時に投与開始時と比較した肩こり症状別改善度を「著名改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、*

*「悪化」の5段階で評価した。その結果を表7に示した。

【0035】この結果より、トウガラシエキスを配合した実施例1は比較例1に対し有効性が高かった。

【0036】

【表7】

表7

検 体	人 数				
	著名改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化
実施例1	3	4	3	0	0
比較例1	0	1	5	3	1

【0037】試験例3

実施例1及び比較例1で得られた製剤について、ラットへの貼付試験を行い、エベリゾンの血中濃度推移を測定した。適用方法はラットを背位固定後、腹部3cm²に10mgの製剤を投与し、経時的に頸部動脈より採血した。定量はHPLC法を用いて行った。このときの定量※

※限界は50ng/mlであった。その結果を表8に示した。

【0038】この結果より、トウガラシエキスを配合した実施例1は比較例1に対し高い血中濃度を示した。

【0039】

【表8】

検 体	血漿中エベリゾン濃度 (ng/ml)				
	2時間	4時間	6時間	8時間	24時間
実施例1	N.D.	72.3	113.5	182.3	165.3
比較例1	N.D.	N.D.	65.5	128.3	102.1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A61K 31/40
31/455
35/78

識別記号

F I

A61K 31/40
31/455
35/78

7-マージ (参考)

Q
T
C
N
U
K
B
V

45/06

45/06

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA02 MA63 NA06 NA08
NA10 NA11 ZA082
4C086 AA01 AA02 BC19 MA04 MA11
MA63 NA06 ZA39 ZA89
4C088 AB02 AB03 AB26 AB38 AB40
AB57 AB62 AB66 AB67 AB73
AB85 MA01 MA63 NA06 ZA39
ZA89
4C206 AA01 AA02 GA22 MA04 MA31
MA83 NA06 ZA39 ZA89